

VU Research Portal

Searching for the optimal GnRH antagonist regimen to compare with GnRH agonists in IVF

Huirne, J.A.F.

2007

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

Huirne, J. A. F. (2007). *Searching for the optimal GnRH antagonist regimen to compare with GnRH agonists in IVF*. [PhD-Thesis - Research and graduation internal, Vrije Universiteit Amsterdam].

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

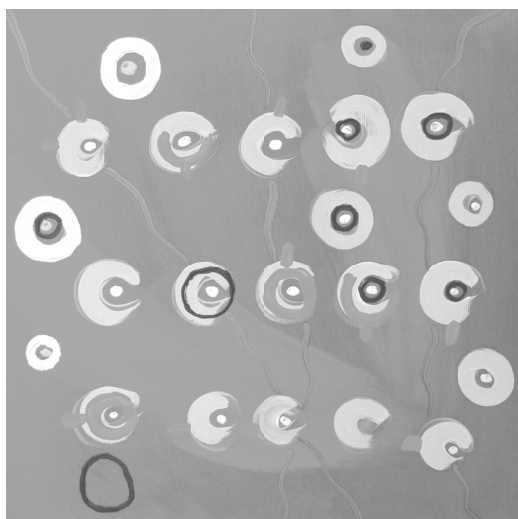
Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl

Nederlandse samenvatting



De zoektocht naar het optimale GnRH-antagonistschema voor de vergelijking met GnRH-agonisten tijdens IVF behandelingen.

Ondanks het gegeven dat in meer dan 200 klinische studies gebruik gemaakt wordt van gonadotrophine releasing hormone (GnRH) antagonisten, is het optimale GnRH-antagonistschema nog niet volledig uitgekristalliseerd.

Het doel van dit proefschrift is het optimale GnRH-antagonistschema voor een in-vitro fertilisatie (IVF) behandeling te identificeren (deel 1) en deze te vergelijken met GnRH-agonisten (deel 2).

OVERWEGINGEN MET BETREKKING TOT DE SELECTIE VAN HET OPTIMALE GNRH-ANTAGONIST SCHEMA

Hoofdstuk 2

Dit hoofdstuk geeft een overzicht van de ontwikkeling van GnRH-antagonisten, hun werkingsmechanisme en de mogelijke klinische toepassingen.

Pulsatief afgegeven GnRH is noodzakelijk voor de regulering van hormoon-afgifte en de voortplantingsfuncties van eierstokken en testikels. GnRH stimuleert de hypofysaire afgifte van luteïniserend hormoon (LH) en follikel stimulerend hormoon (FSH). Het blokkeren van de GnRH-werking kan nuttig zijn tijdens een IVF-behandeling om ongewenste LH-pieken en ovulaties te voorkomen. Het kan ook gebruikt worden om geslachtshormoon-afhankelijke aandoeningen te behandelen. GnRH-antagonisten geven een directe onderdrukking van LH- en FSH-afgifte door middel van competitieve blokkade van de GnRH-receptor. GnRH-antagonisten met acceptabele farmacokinetische- en veiligheidsaspecten zijn nog maar sinds kort beschikbaar. Vrijwel alle mogelijke indicaties voor GnRH-agonisten zijn waarschijnlijk ook van toepassing op GnRH-antagonisten, inclusief endometriose, leiomyomen, borstkanker, benigne en maligne prostaatafwijkingen en centrale pubertas precocox. Succesvolle klinische resultaten zijn tot nu toe vooral onderzocht op het gebied van de geassisteerde voortplanting en prostaatkanker. Tot slot bieden GnRH-antagonisten een ideaal middel om meer inzicht te krijgen in de endocrinologische regulatie-systemen en de pathofysiologie van de voortplanting.

Hoofdstuk 3

In het derde hoofdstuk wordt een overzicht gegeven van diverse medicijnen en behandelingsstrategieën die gebruikt kunnen worden in de geassisteerde voortplanting, te weten GnRH-agonisten en -antagonisten, FSH, LH en humaan choriogonadotrophine (hCG).

Bijna altijd worden FSH-preparaten (urinair, urinair gezuiverd of recombinant) gebruikt tijdens geassisteerde voortplanting. Dit kan gebruikt worden ter inductie van folliculaire groei in geval van anovulatie of ter inductie van multi-folliculaire groei bij intra-uteriene inseminatie of IVF-behandelingen. In vergelijking met urinaire preparaten biedt recombinant FSH (rFSH) diverse voordelen: verbeterde tolerantie, theoretisch minder kans op infecties door prionen en betere resultaten met betrekking tot zwangerschapscijfers en kosteneffectiviteit. Het low-dose step-up protocol wordt wereldwijd gebruikt om monofolliculaire groei te induceren. Het step-down protocol is even effectief voor deze indicatie met een kortere

stimulatieperiode en minder FSH, maar vereist mogelijk wel iets meer expertise.

Het lange GnRH-agonistprotocol, in combinatie met dagelijks rFSH, is het meest toegepaste schema tijdens IVF. De beschikbaarheid van veilige GnRH-antagonisten maakt alternatieve behandelingsstrategieën mogelijk, zoals mildere stimulatieschema's. Zowel FSH als LH zijn nodig voor adequate follikelgroei en hormoonproductie. Behandeling van hypogonadotrope vrouwen vereist de toevoeging van één of andere vorm van LH-activiteit (Human menopausal gonadotrophine, hCG of recombinant LH) voor adequate follikelgroei en zwangerschap. Voor normogonadotrope vrouwen is het nog steeds niet geheel duidelijk wat de exacte rol is van LH bij IVF-behandelingen. Er lijkt een optimale range te bestaan, aangezien zowel hoge als lage LH-waarden geassocieerd zijn met slechtere IVF-resultaten. Voor het verder verbeteren van de geassisteerde voortplanting zijn aanvullende onderzoeken nodig naar optimale behandelingsschema's en mogelijke directe effecten van GnRH-agonisten en antagonisten.

Hoofdstuk 4

Dit hoofdstuk geeft de resultaten weer van een onderzoek naar de minimaal effectieve dosering van de GnRH-antagonist Antide ter preventie van vroegtijdige LH-pieken tijdens een IVF-behandeling.

Het primaire eindpunt van deze prospectieve studie was de minimale effectieve dosering, gedefinieerd als de laagste dosis met minder dan twee LH-pieken per groep. Deze studie werd in twee fasen uitgevoerd. Een dubbelblinde gerandomiseerde fase met twee groepen (n=60) werd gevolgd door een open fase met drie additionele onderzoeksgroepen, waarin verschillende doseringen werden onderzocht.

In totaal werden 144 IVF/ICSI-patiënten gestimuleerd met rFSH vanaf cyclusdag 2. Vanaf cyclusdag 7 werd dagelijks een GnRH antagonist (antide) toegevoegd in verschillende doseringen. Serum-antidespiegels, de gemiddelde LH- en oestradiolspiegels per dag en hun oppervlakte onder de curve waren dosis-afhankelijk van antide. De biologische beschikbaarheid van antide was bijna verdubbeld na oplossing van Antide in grotere volumina. LH-pieken traden alleen op in de laagste doseringsgroepen: 0.5 mg/ml (3.2%), 0.5 mg/0.5 ml (6.7%) and 0.25 mg/ml (13.3%). De minimaal effectieve dosering van antide in IVF is volgens onze definitie 0.5 mg/ml. Antide werd goed verdragen en lijkt veilig.

Hoofdstuk 5

Hoofdstuk 5 onderzoekt de relatie tussen LH- en progesteronspiegels en IVF-resultaten.

In een studie waarin 144 IVF-patiënten vanaf stimulatiedag 6 behandeld werden met een GnRH-antagonist werd de relatie tussen de verschillende LH- en progesteronspiegels en de IVF-resultaten bestudeerd. Er waren geen verschillen in aantal follikels (≥ 11 mm), follikelgrootte en endometriumdikte op de dag van hCG toediening tussen de verschillende doseringsgroepen. Eveneens waren er geen verschillen in het aantal (metaphase II-) oocyten, de mate van fertilisatie en het aantal embryo's van goede kwaliteit. Hogere zwangerschaps- en implantatiecijfers werden gezien in de middelste doserings-groepen (0.5 and 1.0 mg/ml), maar de verschillen waren statistisch gezien niet significant. Klinische zwangerschappen werden alleen waargenomen binnen nauwe grenzen van veranderingen in LH- en progesteronspiegels ten opzichte van de uitgangswaarden. Zwangerschappen werden niet gezien als LH- en progesteron te sterk stegen of te sterk daalden tijdens de behandeling.

Hoofdstuk 6

In hoofdstuk 6 wordt het effect onderzocht van voorbehandeling met een orale anticonceptie (OAC-)pil in een GnRH-antagonistprotocol.

In deze studie werden 64 patiënten gerandomiseerd voor hetzij een GnRH-antagonistbehandeling (controlegroep) hetzij gecombineerd met OAC-voorbehandeling (OAC-groep). Alle patiënten kregen vanaf stimulatiedag 6 dagelijks een GnRH-antagonist (Antide) toegediend. In de controle groep werd rFSH gestart op cyclusdag 2 en in de OAC-groep twee of drie dagen na de laatste OAC-pil. Het aantal oocyten was het primaire eindpunt van deze studie.

OAC-voorbehandeling gaf in de vroeg-folliculaire fase significant lagere FSH-, LH- en oestrogeenspiegels en een dunner endometrium. Vroeg in de stimulatiefase werden minder grote follikels gezien na OAC-voorbehandeling, resulterende in een langere stimulatieperiode. Het aantal follikels op de dag van hCG-toediening en het aantal oocyten per punctie waren hoger in de OAC-groep ten opzichte van de controlegroep. Conclusie: OAC-voorbehandeling bevordert homogene follikelgroei, geeft een langere stimulatieduur en meer oocyten.

Hoofdstuk 7

Dit hoofdstuk behandelt het effect van het moment van rFSH-toediening (twee dagen versus vijf dagen) na de laatste OAC-inname, met of zonder rLH-toevoeging in een GnRH-antagonistprotocol.

Wij randomiseerden 48 IVF/ICSI patiënten, die behandeld werden met een GnRH-antagonistprotocol, in vier groepen. Alle patiënten kregen dagelijks 150 IU rFSH toegediend vanaf dag 2 of vanaf dag 5 na de laatste OAC-pil met of zonder toevoeging van 150 IU rLH/dag. Het primaire eindpunt was het aantal follikels (≥ 11 mm) op de dag van hCG-toediening. Het starten op dag 2 versus dag 5 met rFSH gaf significant lagere FSH-, LH- en oestradiolspiegels, een dunner endometrium in de vroeg-folliculaire fase en minder grote follikels op stimulatiedag 6. Ondanks een langere stimulatieperiode en een hogere totale dosis rFSH in de dag 2-groep was er geen toename van het aantal oocyten op de dag van hCG-toediening. Toevoeging van 150 IU rLH per dag in dit schema gaf significant hogere LH-spiegels, maar mogelijk minder follikels en oocyten. Op economische gronden lijkt de voorkeur uit te gaan naar een GnRH-antagonistschema waarbij de stimulatie gestart wordt op de vijfde dag na de laatste OAC-inname.

ZOEKTOCHT NAAR DE OPTIMALE VERGELIJKING VAN GNRH-AGONISTEN EN -ANTAGONISTEN

Hoofdstuk 8

De studie in hoofdstuk 8 vergelijkt de IVF-resultaten van een lang GnRH-agonistprotocol met een GnRH-antagonistschema waarin stimulatie gestart werd op dag 5 na de laatste OAC-inname.

De studie werd uitgevoerd in acht internationale IVF-centra. 182 patiënten werden gerandomiseerd in een OAC-voorbehandelde cetrorelix groep (n=91) en in een busereline groep (n=91). Stimulatie met rFSH werd in beide groepen gestart op een vrijdag. De primaire uitkomst was het aantal oocyten verkregen per patiënt. Deze resultaten waren gelijk in beide onderzoeksgroepen, evenals het aantal puncties op weekend- of feestdagen, aantal

afgebroken behandelingscycli, hoeveelheid medicatie, aantal embryo's en de implantatie- en zwangerschapscijfers. Beide behandelingsschema's werden goed verdragen.

Op basis van deze gegevens kwamen we tot de conclusie dat OAC-voorbehandeling mogelijk een oplossing kan bieden voor een deel van de eerder waargenomen nadelen van een antagonist-schema (minder oocyten en cyclusafhankelijkheid) ten opzichte van het lange agonist-schema.

Hoofdstuk 9

In hoofdstuk 9 geven we een overzicht van onze kritische beoordeling van de huidige literatuur met betrekking tot diverse GnRH-antagonistschema's en vergelijkende studies van GnRH-agonisten en -antagonisten tijdens IVF-behandelingen.

We komen tot de conclusie dat de GnRH-antagonist lang niet altijd op de juiste wijze vergeleken is met de GnRH-agonist. Beschikbare meta-analyses omvatten alle vergelijkende studies van GnRH-agonisten met antagonist, inclusief de minder optimale GnRH-antagonistschema's. Na kritische evaluatie van de diverse onderzochte GnRH-antagonistschema's zijn wij van mening dat vroegtijdige en constante FSH- en LH-onderdrukking mogelijk een positief effect hebben op follikelgroei en klinische zwangerschapscijfers. Vanuit dit perspectief lijkt een enkelvoudig doseringsschema van een depotpreparaat of een flexibel schema op basis van folliculaire ontwikkeling minder aan te bevelen. De toevoeging van LH lijkt geen toegevoegde waarde te hebben. Vroege FSH- en LH-onderdrukking kan worden verkregen middels vroege GnRH-antagonisttoediening (vanaf stimulatiedag 1) of door OAC-voorbehandeling. Een uitgevoerde meta-analyse met vier vergelijkende studies van OAC/GnRH-antagonistschema's versus lange GnRH-agonistschema's, liet geen verschillen zien tussen deze twee strategieën met betrekking tot aantal oocyten en klinische zwangerschappen. Wij zijn van mening dat op basis van deze gegevens het te vroeg is om de balans op te maken tussen GnRH-agonisten en -antagonisten in IVF. Hiervoor zijn meer gerandomiseerde studies nodig van voldoende omvang om verschillen in zwangerschapscijfers op te sporen, die de GnRH-antagonist toegepast in het optimale schema vergelijken met het lange GnRH-agonistschema.

